

ВИВЧЕННЯ АСОЦІАЦІЇ Arg325Gln ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА GGCX З ІШЕМІЧНИМ АТЕРОТРОМБОТИЧНИМ ІНСУЛЬТОМ В ОСІБ З НОРМАЛЬНИМ І ПІДВИЩЕНИМ АРТЕРІАЛЬНИМ ТИСКОМ

Гарбузова В. Ю., Олешко Т. Б., Забіяка І. М.

Сумський державний університет, наукова лабораторія молекулярно-генетичних досліджень

Актуальність. Ішемічний атеротромботичний інсульт (ІАТІ) – гостре порушення мозкового кровообігу, що настає у результаті атеросклерозу церебральних артерій, ускладненого утворенням тромбів. Кальцифікація атеротромботичних бляшок є несприятливим прогностичним фактором, що свідчить про високу ймовірність настання фатальних ускладнень. Інтенсивність мінералізації судин залежить від балансу між про- і антикальциногенними факторами. Одним із останніх є вітамін К-залежна γ -глутамілкарбоксилаза (GGCX) – інтегральний трансмембранний протеїн, що каталізує посттрансляційне карбоксилювання глутамінової кислоти до γ -карбоксиглутамінової кислоти в молекулах вітамін К-залежних білків - матриксного Gla-протеїну, остеокальцину та ін. На сьогодні описано понад 400 поліморфізмів поодиноких нуклеотидів у гені γ -глутамілкарбоксилази людини. Основна кількість досліджень присвячена їх зв'язку з дозуванням непрямих оральних антикоагулянтів. Проте є дані про різницю у розподілі алельних варіантів гена GGCX за поліморфізмом Arg325Gln у пацієнтів з нормальним артеріальним тиском і артеріальною гіпертензією, яка є незалежним фактором ризику серцево-судинних захворювань.

Метою дослідження стало вивчення асоціації Arg325Gln поліморфізму гена GGCX з розвитком ІАТІ в осіб з нормальним і підвищеним артеріальним тиском (АТ).

Матеріали та методи. У роботі використано венозну кров 170 хворих з ІАТІ (42,4 % жінок і 57,6 % чоловіків) віком від 40 до 85 років і 124 осіб без ІАТІ. ДНК з крові виділяли, використовуючи набори "Ізоген" (Росія). Визначення Arg325Gln (rs699664) поліморфізму гена GGCX проводили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виділенні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі. Статистичний аналіз проводили з використанням програми SPSS-17. Дані клінічних досліджень перевірялися на нормальний розподіл за допомогою тесту Шапіро-Вілка. Достовірність відмінностей середніх величин у групах з різними генотипами визначалася за допомогою методики однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA), а номінальних змінних – за χ^2 Пірсона. Значення $P < 0,05$ вважали достовірним.

Обговорення результатів. Одержані дані свідчать про те, що у контрольній групі носії Gln/Gln генотипу мають достовірно вищі значення пульсового АТ, ніж представники інших генотипів ($P = 0,049$). А серед хворих з ішемічним інсультом у тих самих гомозигот за мінорним алелем достовірно нижчі значення середнього тиску ($P = 0,038$). При порівнянні між групами з'ясовано, що за вивченим поліморфізмом у представників Arg/Arg генотипу всі чотири види тиску (систолічний, діастолічний, пульсовий, середній) були вищими серед хворих з ІАТІ, ніж у практично здорових осіб. Серед гетерозигот значення систолічного, діастолічного і середнього АТ достовірно відрізнялись у пацієнтів основної і контрольної груп. І лише у гомозигот за мінорним алелем Gln/Gln жоден із вивчених показників тиску статистично не відрізнявся у групах порівняння. Така сама закономірність виявилася, коли аналіз проводився серед осіб жіночої статі. Винятком були лише гомозиготи за мінорним алелем (Gln/Gln), у яких на відміну від загальної групи діастолічний і середній АТ у групі хворих були достовірно вищими порівняно з контролем. Щодо чоловіків, то відмінності від загальної групи стосувалися лише пульсового артеріального тиску: його значення в осіб чоловічої статі достовірно не відрізнялись у групах порівняння.

Аналіз впливу поліморфізму 8-го екзону гена GGCX на розвиток ІАТІ у осіб із нормальним і підвищеним АТ виявив наявність відмінностей у групах порівняння. Так, серед осіб із нормальним АТ існує достовірна різниця у співвідношенні генотипів (Arg/Arg, Arg/Gln, Gln/Gln) у основній і контрольній групах: у групі з ІАТІ розподіл був 23,8 %, 50,0 %, 26,2 %, а в контролі – 47,9 %, 41,7 %, 10,4 % ($P = 0,030$). Таким чином, серед осіб з нормальним артеріальним тиском, що мають генотип Gln/Gln, ішемічний інсульт виникає частіше. Методом логістичної регресії підтверджено, що у нормотензивних носіїв мінорного алеля ризик ІАТІ у 5 разів більший, ніж у гомозигот за основним алелем. Використання χ^2 -критерію Пірсона показало, що і в контрольній групі, і серед хворих з ІАТІ розподіл алельних варіантів вивченого поліморфізму не відрізнявся у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і в осіб із нормальним АТ. Отже, як в основній, так і в контрольній групі генотип за Arg325Gln поліморфізмом гена GGCX не впливав на розвиток артеріальної

гіпертензії. При аналізі частоти осіб із нормальним та підвищеним артеріальним тиском серед носіїв різних генотипів (гомозигот за основним алелем, гетерозигот і гомозигот за мінорним алелем) у контрольній групі та групі з ІАТІ виявлено статистично значиму залежність між рівнем АТ і ймовірністю розвитку ІАТІ у носіїв Arg/Arg генотипу.

Висновок. У осіб з нормальним артеріальним тиском, що мають генотип Gln/Gln, ішемічний інсульт виникає у 5 разів частіше, ніж у гомозигот за основним алелем.